11

Aus dem pathologischen Institute zu Kiel.

Ein Fall

von

primärem Krebs der Gallenwege.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der medizinischen Fakultät zu Kiel

vorgelegt

von

C. Brunswig,

approbirter Arzt aus Hamburg.



Kiel.

Druck von Schmidt & Klaunig.

1893.

Nr. 43.

Rektoratsjahr 1893/94.

Referent: Dr. **Heller.**

Druck genehmigt:

Völckers,
z Z. Dekan.

Seiner lieben Mutter

gewidmet

vom Verfasser.

Unter den pathologischen Veränderungen der Gallenblase und der Gallengänge gehören die Geschwülste zu den selteneren Affectionen. Am häufigsten werden Krebse beobachtet. Während indess die primären Krebse der Gallenblase jetzt in der Literatur bereits in grösserer Anzahl beschrieben sind, bleibt die Zahl der veröffentlichten Fälle von primärem Krebs der Gallengänge immer noch eine geringe. Als ich im Anschluss an einen im hiesigen pathologischen Institute zur Section gekommenen Fall die mir zu Gebote stehende Literatur nach gleichartigen Fällen durchsuchte, fand ich im ganzen bis jetzt 15 genauer beschriebene Fälle. Um späterhin den vorliegenden Fall mit den früher veröffentlichten vergleichen zu können, sei es mir erlaubt, diese 15 Fälle im voraus hier anführen zu dürfen:

1. Durand-Fardel, Archive de médecine 1840.
2. Stokes, Dublin Quaterly of medical science 1846 pag. 505.
3. Van der Byl, Transactions of pathological Society t. IX.
4. Rosenstein, Berliner klinische Wochenschrift Nr. 34 1864.
5. Schreiber, Berliner klinische Wochenschrift Nr. 31 1877.
6. Korczynski, Jahresbericht von Birch-Hirschfeld 1878 II pag. 218.
7. Ziemssen, Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie, 1878 VIII, 1, Seite 71.
8. Key, Fall of primär kanceri gallgångarna Hygiea 1880. Sv. läk-sällsk Förhdl. pag. 190.
9. Barth und Marfan, Progrès médical 1886 Seite 26.
10. J. Kraus, Prager medicinische Wochenschrift Nr. 49 1884.
11. und 12. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathologischen Anatomie 1885 B. II pag. 643.
13. Reboul, Jahresberichte der gesammten Medicin 1888 II. S. 289.

14. Niemeyer, Inaugural-Dissertation. Würzburg 1888.
15. Howald, Dissert. Bern 1890.

Ich möchte nunmehr im folgenden einen Fall bringen, der mir von Herrn Professor Heller zur Verfügung gestellt worden ist und zu dem Herr Geheimrat Quincke mir das klinische Material gütigst überlassen hat.

Es handelt sich um eine 47jährige Arbeiterfrau, welche den 19. VI. 93. in die hiesige medicinische Klinik aufgenommen wurde. Dieselbe will früher niemals krank gewesen sein. Ostern dieses Jahres stellten sich bei der Patientin regelmässig Schmerzen nach dem Essen ein, die manchmal $^1/_2$ Stunde oder noch länger anhielten. Häufig kamen dieselben auch bei längerem Umhergehen und hörten dann beim Niederlegen wieder auf. Etwa gleichzeitig mit dem Auftreten der Schmerzen bemerkte Pat., dass sie gelb wurde. Die Gelbfärbung und die Schmerzen verschlimmerten sich immer mehr, seit Anfang Juni trat eine Anschwellung des Leibes hinzu, welche stetig zunahm. Seit Beginn des Leidens will sie stark abgemagert sein, auch habe der Appetit erheblich nachgelassen.

Die Untersuchung beim Eintritt in die medizinische Klinik ergab folgendes: Sehr magere Frau. Hochgradiger Ikterus. Unterhaut vollkommen fettlos. Auf der Lunge rechts hinten unten bestand eine etwa 3 fingerbreit grosse Zone stark abgeschwächten Percussionsschalls, das Atmungsgeräusch daselbst war etwas leiser als auf der andern Seite. Die Lungen-Lebergrenze befand sich am oberen Rand der 6. Rippe. Der 1. Herzton war unrein, sonst war am Herzen nichts abnormes. Das Abdomen war stark kugelartig vorgewölbt und hatte in der Mitte zwischen Nabel und Lymphyse einen Umfang von $94^1/_2$ cm, Fluctuation war leicht nachweisbar. Eine Recistenz war nicht deutlich durchfühlbar, nur manchmal schien man bei stossweiser Palpation auf die verhärtete Leber zu kommen. Die Milzdämpfung betrug $17^1/_2 : 13^1/_2$ cm.

Den 21. VI. zeigte die Urinuntersuchung eine Spur von Eiweiss sowie sehr starken Gehalt an Gallenfarbestoff, mikroskopisch fanden sich stark gelbbraun gefärbte Epithelien und Lekocythen. Der Stuhl war fast vollständig weiss und enthielt einzelne kleine Fettnadeln, sonst nichts besonderes. Das Sputum war von Gallenfarbstoff intensiv grün gefärbt.

Die Patientin klagte über Schmerzen in der linken Schulter, sonst hatte sie keine Beschwerden. Der Puls war klein, aber regelmässig.

Den 22. VI. war die Gelbfärbung eine ins Grünliche schimmernde geworden, was sich besonders stark auch an den Conjunctiven zeigte. Dicht unter der Haut waren jetzt oben im Abdomen harte Knollen zu fühlen, auch war die vergrösserte und verlängerte Leber rechts seitlich deutlich durchfühlbar. Die Milz zeigte eine etwas vergrösserte Dämpfungsfigur. Die unteren Lungenlappen erwiesen sich etwas comprimirt, aber nicht völlig luftleer. Die Herztöne waren leise. Der Stuhl war frei von Galle.

Es wurde die Diagnose auf ein Neoplasma des Netzes gestellt, das primär in der Leber oder im Magen sich befände, ausserdem wurde wegen der Grünfärbung und des wenn auch nur geringen Blutgehalts des Sputums die Wahrscheinlichkeitsdiagnose einer zugleich vorhandenen Pneumonie gestellt, wenn dieselbe auch nicht nachweisbar war und nur wenig Fieber bestand.

Den 23. VI. hustete Patientin viel mehr. Der Schaum des Sputums war rötlichbraun gefärbt. Rechts hinten unten war auf der Lunge deutliche Dämpfung nachweisbar.

Den 24. VI. fand eine sehr reichliche Expectoration eines teils grünlichen, teils rötlichbraunen Sputums statt. Links hinten bis zur Mitte der Scapula fand sich intensive Dämpfung und Bronchialatmen. Rasseln war nicht vorhanden. Der Leib war stark meteoristisch gespannt. Die Kräfte der Patientin waren schlecht.

Den 25. VI. erfolgte der Exitus letalis.

Die Secktion (S.-Nr. 302. 1893) wurde im pathologischen Institut der Universität vorgenommen und hatte folgendes Ergebniss.

Wesentlicher Befund: Krebs der Gallengänge und Gallenblase auf die Leber übergreifend, starke Erweiterung schleimgefüllter Gallengänge — ausgedehnter Krebs des Peritoneums — starke Vergrösserung des linken Leberlappens — Thrombose von Pfortaderästen — Krebsknötchen der rechten Lungenbasis — Magennarbe mit kleinen Substanzverlusten — Pneumonie der linken Lunge — Linksseitige frische Pleuritis.

Weiblicher Leichnam, gracil gebaut, sehr stark abgemagert. Haut intensiv gelb gefärbt mit ausgebreiteten Totenflecken. Starre

gelöst. Unterhautgewebe sehr fettarm. Muskulatur sehr gering entwickelt, blassgraurot.

Die Bauchdecken stark aufgetrieben, gespannt, sehr verdünnt. Die Bauchhöhle enthält eine sehr grosse Menge stark gallig gefärbter Flüssigkeit. Der Dickdarm im aufsteigenden Teile sehr beweglich. Das Netz von zahlreichen Knoten durchsetzt, ebenso die epiploischen Zotten bis hinunter ins Becken mit Geschwulstknötchen durchsetzt.

Die Leber zeigt am rechten Lappen einen Querdurchmesser von $9^1/_2$ cm, am linken einen solchen von 18 cm. Die vordere Fläche des linken Leberlappens ist an der Oberfläche dunkelgraugelblich und zeigt eine umschriebene Schnüratrophie von $4^1/_2$ cm im Durchmesser. Am rechten Lappen eine $7^1/_2$ cm breite und lange Schnüratrophie, die sich unmittelbar an die Gallenblase anschliesst. Dieser Abschnitt ist sehr derb, uneben höckrig, fibrinös beschlagen. Oberhalb und nach rechts davon ein stark hyperämischer hervorragender uneben höckriger Abschnitt. Linker Lappen auf dem Durchschnitt dunkelgelbbraun. Aus dem stark erweiterten Gallengange ergiesst sich wasserklarer dünnflüssiger Schleim. Im Gewebe ganz vereinzelte gelblich-grauliche Knötchen. Der rechte Lappen auf dem Durchschnitt dunkelbraungelb, durchsetzt von kleinen feinen hellgelblichen weichen Knötchen, an anderen Stellen von vielen grösseren hellgelben Herden. Ein Schnitt durch Gallenblase und Leber zeigt das an die Gallenblase grenzende Gebiet sehr derb schwielig mit der Gallenblase zu einer Masse verwachsen. Die Gallenblase selbst enthält eine dunkelrötlichbraune dicke Flüssigkeit. Innenfläche der Gallenblase teils gelblich, teils dunkelrötlichgrau. Die Wand gleichmässig verdickt.

Die rechte Niere sehr fest mit Leber und Gallenblase verwachsen, nur im Zusammenhang mit ersterer beweglich, die Kapsel glatt lösbar, die Oberfläche zeigt deutlich embryonale Lappung und ist dunkel, graurot und gelblich fleckig.

Der Ductus cysticus stark geschlängelt, in sehr schwieliges Gewebe eingebettet, in seiner Wand stark gleichmässig gelblich getrübt. Die Wand des Ductus choledochus ist schon nahe dem Duodenum beginnend sehr dick, gleichmässig gelblich, sehr starr. Die gleichmässige Infiltration zieht sich bis etwa 3 cm in den

linken Leberlappen hinüber, plötzlich dann aufhörend. Der Gallengang ist unmittelbar peripher davon auf 1,3 cm erweitert, im linken Lappen den genannten wasserklaren Schleim enthaltend. Die Gallengänge des rechten Lappens enthalten dunkelgrüne Galle. Einzelne Pfortaderäste thrombosirt. Harnblase ganz eng, enthält wenig dunkelgrünen Urin.

Uterus steht senkrecht im Becken, an der rechten Seite fest angeheftet.

Der Magen klein, enthält mässige Mengen Schleims. Die Schleimhaut teils gelb trübe; an der hinteren Fläche nahe der kleinen Curvatur eine strahlige Narbe mit kleinen flachen Substanzverlusten darin.

Der Darm enthält sehr reichlichen trüben graulich-gelblichen dünnen Chymus. Die Serosa und das Mesenterium mit einzelnen Krebsknoten besetzt. Die Schleimhaut grösstenteils blassgelb, stellenweise stark fleckig ekchymosirt. Mikroskopisch zeigt sich bei Behandlung von 4 Schnitten mit Lithioncarmin und Pikrinsäure folgender Befund:

Zahlreiche Krebszellennester, die von den Gallengängen ausgehen und mit reichlichem derben Stroma umgeben sind, so dass der Krebs ganz das Aussehen eines Skirrhus bekommt. In einem Teil des Bereiches des Lebergewebes liegen ebenfalls Krebsmassen und zwar in gewuchertem Bindegewebe, welches die Leberzellen ersetzt hat. Die Neubildung hat keine scharfe Grenze gegen das Lebergewebe, sondern sendet noch Zapfen in dieses hinein, welche die Leberzellen zur Seite drängen, so dass hier die Leberzellbalken verschmälert erscheinen. Innerhalb der Neubildung sieht man an einer Stelle einen Krebszapfen gegen ein grösseres Gefässlumen andrängen derart, dass nur noch ein Teil der Wand Widerstand leistet. Es finden sich übrigens nicht nur solide Zellhaufen und Zellstränge, sondern auch Lumenhaltige Bildungen und vereinzelt liegende Krebszellen.

Zahlreiche neugebildete Gallengänge, so dass man in dieser Beziehung ein Bild ähnlich wie bei Leberkirrhose erhält. Die grösseren Gallengänge sind erweitert und an ihrem Epithel beobachtet man papillenförmig ins Lumen vorspringende Erhebungen. Von diesen erweiterten Gallengängen geht eine kleinzellig-atypische Wucherung aus, welche zwischen den Leberläppchen sich aus-

breitet. Ausserdem besteht interstitielle kleinzellige Infiltration. Ein grösserer Pfortaderast ist thrombosiert.

Die Section ergab also, dass die Gallenblase und die Gallengänge der Ausgangspunkt des Carcinoms gewesen waren. Dass diese Diagnose während des Lebens nicht sicher gestellt werden konnte, ist nicht zu verwundern angesichts der grossen Schwierigkeiten, welchen wir in dieser Hinsicht bei einem Falle von Carcinom der Gallengänge ebenso wie bei einem solchen der Gallenblase begegnen. An objectiven Symptomen war constatirt worden: Abmagerung, Ikterus, Ascites, harte Knollen oben im Abdomen, Vergrösserung der Leber, Spur von Eiweiss im Urin, reichlicher Gallenfarbestoff in demselben, weisser Stuhl, von subjectiven: Schmerzen und Appetitlosigkeit. Nach diesen Symptomen hätte man, ohne in Widerspruch mit dem Befunde und der Erfahrung über diesen Gegenstand zu geraten, den primären Ausgangspunkt des Neoplasma eben so gut im Magen, in der Leber oder im Kopf des Pankreas vermuten können.

Die Schwierigkeit, einen Fall von primärem Gallengangskrebs intra vitam zu diagnosticiren, hat ihren Grund in den meistens bestehenden Verwachsungen nnd dadurch hervorgerufenen Lageveränderungen der Bauchorgane. Was den Krebs der Gallengänge betrifft, so ist eine Palpation der Geschwulst unmöglich. Erstens hindert daran die meist bestehende Kleinheit dieser Geschwülste. Es handelt sich um Knoten, deren Durchmesser vielfach nicht über 1 cm hinausgeht, ebenso ist die Längenausdehnung derselben meist gering. Nur in einer geringen Anzahl von Fällen ist die Wand des Ductus in einer Ausdehnung von mehreren Centimetern (bis 6 cm) erkrankt. Aber auch in diesen Fällen, zu denen auch der vorliegende gerechnet werden muss, ist die Palpation wegen der verborgenen Lage der Geschwulst unmöglich.

Besondere diagnostische Schwierigkeiten bereitete im oben beschriebenen Falle noch die Form des linken Leberlappens, welche Milztumor vortäuschte.

Was den Verlauf der Krankheit anbetrifft, so finden wir, wie dies sich von vorn herein erwarten liess, im grossen und ganzen den Verlauf des Stauungsikterus in Folge Verlegung der Gallengänge.

Ikterus war von Beginn der Erkrankung bis zum Schlusse vorhanden. Vergleichen wir hiemit die oben erwähnten 15 anderen Fälle, so finden wir hier die gleiche Angabe mit Ausnahme von Fall 1 und 2. Bei ersterem wird überhaupt kein Ikterus angegeben, obschon es im Sektionsprotokoll heisst: Nachdem der Ductus choledochus von oben nach unten aufgeschnitten war, sehen wir, dass sein duodenales Ende verstopft war durch einen pilzförmigen Krebs von der Grösse einer kleiner Nuss. In Fall 2 trat der Ikterus anfallsweise auf, verbunden mit intermittirendem Fieber.

Der Ascites findet seine Erklärung durch das Carcinoma peritonei und die partielle Pfortaderthrombose.

Eine Vergrösserung der Leber findet sich ausser in unserem Fall angegeben in Fall 3, 6 und 7.

Ferner fand sich beim vorliegenden Falle eine Spur von Eiweiss im Urin. Auch in Fall 2 ist Albuminurie verzeichnet. Die Anwesenheit von Gallenfarbstoff im Urin und die Entfärbung der Faeces ist in sämmtlichen beobachteten Fällen vorhanden gewesen.

Unter den subjectiven Symptomen ist zunächst der Schmerz zu erwähnen. Dieses Symptom ist nur selten angegeben worden in Form eines dumpfen Schmerzes in der Lendengegend. In Fall 9 wird deutliche Druckempfindlichkeit der Leber erwähnt. In Fall 10, der durch die Anwesenheit von Gallensteinen complicirt ist, traten die typischen Kolikanfälle und Schüttelfrost auf. In unserem Falle finden wir im Beginn der Erkrankung Schmerzen nach dem Essen und bei längerem Umhergehen. Vielleicht lässt sich dieses Zeichen für die weiter unten zu begründende Annahme dass es sich auch in unserem Fall um einen Gallenstein gehandelt habe, mit verwerten.

Das zweite subjective Symptom, die Appetitlosigkeit, findet sich, wie in unserem Falle, so auch sonst constant angegeben.

Das Krankheitsbild stimmte im übrigen mit den anderen beobachteten Fällen insofern überein, als die Schwäche der Patientin ziemlich schnell zunahm und nach einigen Monaten der Tod eintrat. Der tödliche Ausgang, welcher durch die allgemeine Erschöpfung und Herzschwäche in folge des hochgradigen Ascites drohte, wurde um 1—2 Tage beschleunigt durch eine Pneumonie,

welche in diesem Falle wohl als eine hypostatische bezeichnet werden muss. Auffallend ist bei dieser Pneumonie das nur niedrige Fieber. Eine andere Rolle spielte die Pneumonie in Fall 5, in welchem dieselbe als eine richtige intercurrente Krankheit die direkte Todesursache wurde.

Was die Dauer der Krankheit betrifft, so passt unser Fall in die bei den übrigen Fällen gefundene Zeitdauer von 2—7 Monaten hinein. In Fall 2 nahm die Krankheit einen Zeitraum von 2 Jahren in Anspruch. Es lässt sich indess nicht feststellen, wieviel von dieser Zeit einer Cholelithiasis und wieviel der carcinomatösen Erkrankung zuzuerteilen ist.

Nun noch einige Worte über die Aetiologie des Falles. Die Anschauungen über dieselbe kommen wie bei den meisten anderen beobachteten Fällen, so auch bei diesem nicht über Vermutungen hinaus.

Für den primären Gallenblasenkrebs wird die Steinbildung als Ursache der Krebsentwickelung angesehen und zwar stützt sich diese Anschauung auf den häufig gemachten Befund von Steinen bei der Sektion, auf die überwiegende Beteiligung des weiblichen Geschlechtes, bei welchem sich ja in folge der Unsitte des starken Schnürens leichter Gallensteine bilden sowie auf die Analogie mit dem Carcinoma ventriculi. Die Steine reizen nämlich die Gallenblasenschleimhaut und führen leicht zu Geschwürsbildung. Wenn nun die Geschwüre heilen, so wird durch den Narbenzug das Epithel und Bindegewebe aus ihrer normalen Anordnung verlagert und gleichsam durch einander geworfen, dadurch kann aber leicht eine atypische Wucherung der Epithelien bewirkt werden ebenso, wie auch die Narben des runden Magengeschwürs oft der Ausgangspunkt eines späteren Carcinoms sind.

Betrachten wir nun hinsichtlich der genannten Punkte die früheren 15 Fälle von primärem Gallengangscarcinom, so finden wir zunächst, dass in den vorliegenden Sectionsprotocollen nur 1 Mal ein Concrement im Tumor selbst erwähnt wird (Fall 10) und ein anderes Mal wird erwähnt, dass kleine Bröckel in der Gallenblase und auf der Oberfläche des Tumors, an letzter Stelle wie aufgehalten, sich vorfanden.

Was den zweiten Punkt betrifft, so herrscht in bezug auf die beiden Geschlechter die umgekehrte Verteilung wie beim

primären Gallenblasenkrebs, nämlich das männliche Geschlecht wiegt hiebei stark vor. Was schliesslich die Analogie mit dem Carcinoma ventriculi betrifft, so lässt sich diese ebenso wie auf den primären Krebs der Gallenblase, so auch auf den der Gallengänge anwenden.

Es ist übrigens klar, dass auch beim Carcinom der Gallenblase die Steine nicht die einzige Ursache desselben sein können, sondern dass noch andere Momente in der Aetiologie dieses Krebses mitspielen müssen. Es erhellt dies leicht aus einem Vergleiche der Seltenheit dieses Krebses mit der Häufigkeit des Befundes von Gallensteinen.

In unserem Falle nun wurde bei der Section kein Stein gefunden. Es beweist dies jedoch nichts dagegen, dass nicht früher ein solcher vorhanden gewesen sein könnte. Ein für einen Gallenstein sprechendes Moment ist der Beginn des Carcinoms an 2 Stellen, Gallenblase und Gallengang, insofern derselbe auf eine gemeinsame disponirende Veränderung an beiden Stellen schliessen lässt. Diese lässt sich aber am leichtesten in der Reizwirkung eines Gallensteines mit ihren Folgezuständen finden. Auch erhalten bei dieser Annahme die oben beschriebenen Schmerzen der Patientin im Beginne der Erkrankung ihre Erklärung.

Dass der Gallengangskrebs in den vorliegenden Fällen seltener das weibliche Geschlecht getroffen hat, ist bei der geringen Zahl der überhaupt erst beobachteten Fälle in bezug auf ätiologische Schlüsse mit grosser Vorsicht aufzunehmen. Das beim Gallenblasenkrebs so häufige Moment des übermässigen Schnürens kann bei den gefundenen starken Schnürfurchen der Frau auch hier sehr wohl eine Rolle gespielt haben.

Es scheint mir mithin das Naheliegendste, einen früher vorhanden gewesenen Gallenstein als Ursache des Carcinoms anzusehen.

Was das Alter der Patienten betrifft, so hatte die Mehrzahl derselben ein solches von 60—71 Jahren. In Fall 3 handelte es sich um einen Mann von 49 Jahren. Das Alter unserer Patientin von 47 Jahren ist mithin ein verhältnismässig niedriges.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, meinen verehrten Lehrern Herrn Professor Heller für die Anregung zu vorliegender Arbeit und die Unterstützung bei Anfertigung derselben und Herrn Geheimrat Quincke für die gütige Überlassung des Materials meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Ich, Carl Albert Friedrich Brunswig, wurde geboren den 17. Mai 1868 als Sohn des Kaufmanns H. Brunswig in Hamburg. Nachdem ich auf dem Gymnasium zu Glückstadt das Reifezeugnis erhalten hatte, lag ich dem Studium der Medicin ob in Freiburg, Berlin, Kiel und Rostock. Das Tentamen physicum bestand ich Ostern 1889 in Freiburg, das Staatsexamen den 14. Juli 1893 in Rostock.